

08/850, 353

**DERWENT- 1991-136043**  
**ACC-NO:**

**DERWENT- 199119**  
**WEEK:**

**COPYRIGHT 2006 DERWENT INFORMATION LTD**

**TITLE:** Easily soluble pharmaceutical compsns. to treat hypertension - comprises cyclodextrin, fluoro :phenyl-piperaziny-butyl di:hydro:di:benzo (BE) cpd.

**PATENT-ASSIGNEE: DAINIPPON PHARM CO LTD[DAIN]**

**PRIORITY-DATA: 1989JP-0110638 (April 28, 1989) , 1990JP-0109313 (April 24, 1990)**

**PATENT-FAMILY:**

<b>PUB-NO</b>	<b>PUB-DATE</b>	<b>LANGUAGE</b>	<b>PAGES</b>	<b>MAIN-IPC</b>
JP 03072425 A	March 27, 1991	N/A	000	N/A

**APPLICATION-DATA:**

<b>PUB-NO</b>	<b>APPL-DESCRIPTOR</b>	<b>APPL-NO</b>	<b>APPL-DATE</b>
JP 03072425A	N/A	1990JP-0109313	April 24, 1990

**INT-CL (IPC): A61K031/49, A61K047/40**

**ABSTRACTED-PUB-NO: JP 03072425A**

**BASIC-ABSTRACT:**

An easily soluble pharmaceutical compsn. comprises (1) amorphous composite of (i) 11-(4-(4-fluorophenyl)-1-piperazinyl)butyl) amino-6,11 -dihydrodibenzo(b.e) thiopine (cpd. A) or its salts, and (ii) cyclohextrin, and (2) water-soluble macromolecular cpd. is claimed. The cpd. A has the formula (I): pref. the water-soluble macromolecular cpd. is hydroxypropyl methylcellulose, hydroxy propylcellulose, polyvinylpyrrolidone, methylcellulose, polyvinylalcohol, dextrane, sodium alginate, carrageenin, Arabic gum, or guar gum.

**USE/ADVANTAGE - Pharmaceutical compsn. contg. the cpd. A: useful for therapy of hypertension.**

**CHOSEN-        Dwg.0/0**  
**DRAWING:**

**TITLE-        EASY SOLUBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION TREAT HYPERTENSIVE**  
**TERMS:        COMPRISE CYCLODEXTRIN FLUORO PHENYL PIPERAZINYL BUTYL DI**  
**HYDRO DI BENZO COMPOUND**

**DERWENT-CLASS: A96 B02**

**CPI-CODES:    A12-V01; B04-C02A2; B04-C02B1; B04-C02C; B04-C02D; B04-C03A; B04-C03B;**  
**B06-B02; B12-F05;**

**CHEMICAL-    Chemical Indexing M1 \*02\* Fragmentation Code M423 M431 M782 M903**  
**CODES:        M904 M910 V0 V722 Specfic Compounds 01856M 04817M 04818M**

**Chemical Indexing M1 \*03\* Fragmentation Code F011 F012 F423 H2 H211 H7**  
**H713 H721 J5 J521 L9 L941 M210 M212 M273 M281 M320 M423 M431 M510**  
**M521 M530 M540 M782 M903 M904 M910 V0 V743 Specfic Compounds**  
**01849M**

**Chemical Indexing M1 \*04\* Fragmentation Code H5 H521 H8 M210 M211**  
**M272 M281 M320 M423 M431 M782 M903 M904 M910 V0 V713 Specfic**  
**Compounds 01860M**

**Chemical Indexing M1 \*05\* Fragmentation Code H4 H401 H481 H7 H713**  
**H721 M210 M212 M272 M281 M320 M423 M431 M510 M520 M530 M540 M782**  
**M903 M904 M910 V0 V743 Specfic Compounds 01842M**

**Chemical Indexing M1 \*06\* Fragmentation Code M423 M431 M782 M903**  
**M904 M910 V0 V721 Specfic Compounds 01857M**

**Chemical Indexing M1 \*07\* Fragmentation Code J0 J011 J1 J111 M423 M431**  
**M630 M782 M903 M904 V733 Specfic Compounds 06725M**

**Chemical Indexing M1 \*08\* Fragmentation Code J0 J011 J1 J111 K0 L8 L815**  
**L816 L831 L832 M423 M431 M782 M903 M904 V735 Specfic Compounds**  
**03104M**

**Chemical Indexing M1 \*09\* Fragmentation Code H4 H401 H481 H5 H521 H8**  
**M210 M211 M272 M280 M281 M313 M321 M332 M342 M383 M391 M423 M431**  
**M782 M903 M904 V713 Specfic Compounds 03005M 06563M**

**Chemical Indexing M1 \*10\* Fragmentation Code A220 A960 C710 J011 J111**  
**K0 K421 L8 L811 L814 L815 L817 L831 L832 M423 M431 M630 M782 M903**  
**V735**

**Chemical Indexing M2 \*01\* Fragmentation Code D011 D420 F011 F014 F553**  
**G013 G100 H1 H141 H181 H2 H202 H6 H601 H641 J0 J011 J3 J321 M280**

**M313 M321 M332 M342 M381 M391 M412 M431 M511 M521 M531 M540 M640  
M650 M782 M903 M904 P526 Ring Index 12761 Specfic Compounds 21280M**

**Chemical Indexing M6 \*11\* Fragmentation Code M903 P526 R111**

**UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: ; 1842U ; 1849U ; 1856U ; 1857U ; 1860U**

**POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:**

**Key Serials: 0044 0231 0906 3201 3202 1985 1989 2001 2007 2008 2013 2575 2766**

**Multipunch 014 04- 06- 09- 101 230 231 24- 240 244 245 250 252 255 259 525 532 537  
Codes: 55& 56& 645 688 722 725**

**SECONDARY-ACC-NO:**

**CPI Secondary Accession Numbers: C1991-058672**

## ⑫ 公開特許公報(A)

平3-72425

⑬ Int.Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)3月27日

A 61 K 31/495  
47/40G 7252-4C  
7624-4C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全6頁)

⑮ 発明の名称 易溶性医薬組成物

⑯ 特 願 平2-109313

⑰ 出 願 平2(1990)4月24日

優先権主張 ⑱ 平1(1989)4月28日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 平1-110638

㉑ 発 明 者 松 村 幸 子 大阪府大阪市阿倍野区帝塚山1丁目10番8号  
 ㉒ 発 明 者 白 井 寿 海 大阪府池田市八王寺1丁目3番15号  
 ㉓ 発 明 者 藤 岡 弘 大阪府茨木市白川2丁目17番19号  
 ㉔ 発 明 者 牧 田 浩 和 奈良県奈良市右京5丁目5番4号  
 ㉕ 出 願 人 大日本製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号  
 ㉖ 代 理 人 弁理士 小島 一晃

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

易溶性医薬組成物

## 2. 特許請求の範囲

(1) 11-[4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]ブチリル]アミノ-6,11-ジヒドロシベンゾ[b,e]チエピン(以下、化合物Aという)またはその塩とシクロデキストリンから形成される非晶質性複合体および水溶性高分子化合物からなる易溶性医薬組成物。

(2) ① 化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンを含む溶液から溶媒を除去するか、もしくは複合体が形成されるまで化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンとを混合するいずれかの方法により両者の非晶質性複合体を形成させ、これと水溶性高分子化合物とを共存せしめるか、または

② 化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンの非晶質性複合体が形成されるまで化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性

高分子化合物の三者を混合する、

ことにより製造される請求項1の易溶性医薬組成物。

(3) 化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性高分子化合物の三者の重量比が1:1~15:0.2~15である請求項1または2の易溶性医薬組成物。

(4) シクロデキストリンが $\alpha$ 体、 $\beta$ 体または $\gamma$ 体のいずれかであり、水溶性高分子化合物がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、カラゲニン、アラビアゴム、トラガントガムおよびグアガムから選ばれる1種または2種以上である請求項1、2または3の易溶性医薬組成物。

(5) 化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンからなる非晶質性複合体。

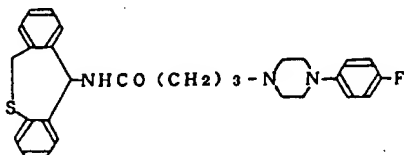
(6) 化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンの重量比が1:1~15である請求項5の非晶質性

複合体。

### 3 発明の詳細な説明

#### 産業上の利用分野

本発明は、下記構造式で表わされる結晶性11-[4-[4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル]ブチリル]アミノ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]チエピン(以下、化合物Aという)またはその塩を含有する易溶性医薬組成物に関する。



#### 従来技術と解決課題

化合物Aまたはその塩は優れたカルシウム拮抗作用を有し、虚血性心疾患や高血圧症などの予防ないしは治療に有用な薬剤として期待されている(米国特許第4748703)。

一般に顆粒剤や錠剤の如き医薬組成物における

すことが盛んに行われている。例えば、ユビキノ-50(特開昭57-21318)やフルルビプロフェン(同56-34618)、ノルフロキサシン(同59-108424)、臭化水素酸デキストロメトर्फアン(同57-158412)などがシクロデキストリンとの包接体となすことにより、その溶解性が改善されている。そこで本発明者らは化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンとを反応させてみたところ非晶質性複合体が形成されることを認めた。しかし、この複合体は他の化合物の場合とは著しく異なり、溶解性の改善を達成するものではなかった。すなわち、化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンから形成される非晶質性複合体は、pH6~7の水に対する化合物Aの溶解性を一時的に改善するが、ごく短時間しかその状態が持続せず、その後、急激に溶解性は低下し、化合物Aが析出する。すなわち、改善された溶解性が安定に持続しない。

そこで本発明者らは、これらの課題、特に良好な溶解性の維持安定化(このときの状態は化合物A自身からみれば過飽和の状態であるから、以下、

主薬は、生体の吸収部位でよく分散し、所望の速度で溶出し、溶解し、効率よく吸収されることが要請されている。しかし、化合物Aまたはその塩は、水にほとんど溶解せず、水に対する分散性も悪い。

結晶性薬剤の溶解性を向上させる方法の一つとして、薬剤を非晶質化することが広く行われている。本発明者らは、化合物Aまたはその塩とヒドロキシプロピルメチルセルロースとを有機溶媒に溶解し、ついで有機溶媒を留去して非晶質体を得たが、このものの水への分散性は悪い。また、これを75%の相対湿度(40℃)で1ヶ月間放置すると容器に付着し、その流動性ならびに分散性は更に悪くなり、しかも、化合物A自身の分解・着色も認められた。このように化合物Aまたはその塩は、単に非晶質化しただけでは製剤的諸性質がかえって悪化し、製剤学上、取り扱いにくい化合物であることが判明した。

また、一般に溶解性を改善する目的で薬物をシクロデキストリンとの複合体(特に包接体)にな

これを過飽和状態の維持安定化という)につき更に検討を続けて本発明を完成した。

#### 本発明の構成

本発明は、化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンから形成される非晶質性複合体および水溶性高分子化合物の三者からなる易溶性医薬組成物に関する。

ここにおいて、化合物Aの塩の例としては塩酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、リンゴ酸塩または酒石酸塩などが挙げられる。

シクロデキストリンはα体、β体およびγ体の3種が知られているが、いずれも使用できる。安価であることからβ体が好ましく用いられる。

また、水溶性高分子化合物としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、メチルセルロース(MC)、ポリビニルアルコール(PVA)、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、カラゲニン、

アラビアゴム、トラガントガムおよびグアガムなどが挙げられ、特にHPMCが好ましい。

本発明の易溶性医薬組成物は、まず非晶質性複合体を形成してから調製する方法と化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性高分子化合物の3者を混合することにより一挙に調製する方法とがある。

非晶質性複合体は化合物Aまたはその塩およびシクロデキストリンを複合体が形成するまで混合することにより調製できる。混合と同時に粉碎を行い、両者を緊密に接触させるのがよい。混合時間は、混合機の能力によって変わるが、ほぼ1～80時間、通常は3～50時間である。例えば、ボールミルを用いた場合には約48時間前後で、振動ミルの場合には約3時間前後で非晶質化が完了する。

また、非晶質性複合体は化合物Aまたはその塩およびシクロデキストリンを含む溶液を調製しておき、ついで溶媒を除去することによっても調製できる。溶媒としては水が好ましく用いられるが、更に少量のメタノールやエタノール、ジオキサン

複合体と水溶性高分子化合物とを共存せしめることにより調製できる。すなわち、本発明の易溶性医薬組成物は非晶質性複合体と水溶性高分子化合物とを、単に混合するか、練合することにより得られる。また、本発明の易溶性医薬組成物は化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性高分子化合物の三者からなる粉末を、先に述べたと同様にして混合することによっても得ることができる。化合物Aまたはその塩、シクロデキストリンおよび水溶性高分子化合物の三者は1:1～15:0.2～15、好ましくは1:3～10:1～8、特に好ましくは1:5～7:2～4の重量比で用いられる。

本発明の易溶性医薬組成物は散剤や顆粒剤、カプセル剤、錠剤、丸剤などの形に仕上げられ、この際、賦形剤や結合剤などの通常の製剤化成分を更に用いてもよい。

かくして得られる本発明の易溶性医薬組成物は過飽和状態を安定に維持するのみならず分散性や流動性などに優れ、加温・加温下に長時間放置し

などの有機溶媒を加えたものでもよい。溶媒の除去は凍結乾燥または減圧留去により実施でき、特に前者が好ましい。更に複合体は、化合物Aまたはその塩およびシクロデキストリンの混合物に水を加えて濃縮するとか、化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンを溶媒に加熱溶解し、これを冷却することによっても調製し得る。いずれの場合でも非晶質性複合体の形成は、熱分析や粉末X線回折を行うことにより容易に確認でき、化合物Aの特徴的なピークの消失によって判定できる。一度調製条件を設定しておけば、その後の確認試験は必要でない。

化合物Aまたはその塩とシクロデキストリンの使用割合は、前者の1重量部に対して後者を1～15重量部、好ましくは3～10重量部、特に好ましくは5～7重量部である。シクロデキストリンを更に大過剰利用してもよいが、特に有利な点はない。

このようにして得られる非晶質性複合体は本発明の易溶性医薬組成物の原料として有用である。

本発明の易溶性医薬組成物は、前述の非晶質性

でも凝集せず、主薬たる化合物Aまたはその塩も分解・着色・結晶化しない。

#### 具体例

次に実施例ならびに比較例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。

なお、以下において主薬とあるのは化合物Aのマレイン酸塩を意味する。

#### 実施例 1 非晶質性複合体

$\beta$ -シクロデキストリン7.35g(8.28ミリモル)を水400mlに加え、40℃で加熱溶解し、これに主薬1.2g(2.03ミリモル)を加え、攪拌溶解し澄明な溶液を得る。これを凍結乾燥し8.55gの非晶質性複合体を得る。この複合体について粉末X線回折および熱分析を行い第1図および第2図の結果を得た。

なお、第1図および第2図における単純混合物は主薬5gと $\beta$ -シクロデキストリン30.8gとを単に乳鉢で混合したものである。

#### 実施例 2 非晶質性複合体

(A) 主薬50gおよび $\beta$ -シクロデキストリン308

gを振動ミルで3時間混合粉碎し、358gの複合体を得る。この複合体について粉末X線回折および熱分析を行い第1図および第2図と同様な結果を得た。

(B) 主薬5gおよびβ-シクロデキストリン30.6gをボールミルで48時間混合粉碎し、35.6gの複合体を得る。この複合体について粉末X線回折および熱分析を行い第1図および第2図と同様な結果を得た。

#### 実施例 3 医薬組成物

実施例1で得た非晶質性複合体3.56gとHPMC1.5gを乳鉢にとり3分間混合し、易溶性医薬組成物を得る。

#### 実施例 4 医薬組成物

(A) 実施例2-Aで得た非晶質性複合体3.56gとHPMC1.5gを乳鉢にとり3分間混合して易溶性医薬組成物を得る。

(B) 実施例2-Bで得た非晶質性複合体3.56gとHPMC1.5gを乳鉢にとり3分間混合して易溶性医薬組成物を得る。

試料は主薬60mg相当量を用いた。

#### 結 果

第3図の結果を得た。第3図に示すとおり実施例3～5の易溶性医薬組成物は過飽和の状態が安定に長時間維持されている。これに対して実施例1～2の非晶質性複合体の場合は一時的に溶解性の改善がみられるが、15～30分後には、主薬の濃度は急激に低下し、化合物Aの析出がみられる。

#### 比較例 2 溶出挙動

本比較例は、実施例5-Bの易溶性医薬組成物と、組成は同一であるが単純な混合対照(Ⅰ)試料との溶出挙動を比較するものである。なお、試験方法は比較例1と同様である。

#### 対照(Ⅰ)試料

実施例5-Bと同割合の主薬、β-シクロデキストリンおよびHPMCを乳鉢にとり3分間混合した試料

#### 結 果

第4図の結果を得た。第4図に示すとおり対照(Ⅰ)に比べ、実施例5-Bの易溶性医薬組成物は溶

#### 実施例 5

#### 医薬組成物

(A) 主薬5g、β-シクロデキストリン30.6gおよびHPMC15gをボールミルで48時間混合して易溶性医薬組成物を得る。この易溶性医薬組成物について粉末X線回折および熱分析を行い第1図および第2図と同様な結果を得た。

(B) 主薬、β-シクロデキストリンをボールミルで24時間混合し、これにHPMCを加え24時間混合するほかは(A)と同様にして同様な易溶性医薬組成物を得た。

#### 比較例 1

#### 溶出挙動

本比較例は、非晶質性複合体と易溶性医薬組成物のpH6.8における溶出挙動を比較するものであり、試料としては実施例1および2で調製した非晶質性複合体および主薬の原末(以上、対照)ならびに実施例3～5で調製した易溶性医薬組成物を用いた。

溶出試験は日本薬局法(第11版)(ペドル法)に準じて[溶出液; 500mℓの第2液(pH6.8)、回転数; 50rpm、温度; 37℃]行った。なお、各

解性が顕著に改善されている。

#### 比較例 3

#### 溶出挙動

本比較例は必須成分であるシクロデキストリンまたは水溶性高分子化合物を欠く試料と本発明の易溶性医薬組成物の溶出挙動を比較するものである。なお、試験方法は比較例1と同様であり、試料としては実施例4-Bの易溶性医薬組成物および次の対照(Ⅱ、Ⅲ)試料を用いた。

#### 対照(Ⅱ)試料(シクロデキストリンを欠く試料)

主薬5g、HPMC15gおよび乳糖35gをボールミルで48時間混合粉碎した試料

#### 対照(Ⅲ)試料(水溶性高分子化合物を欠く試料)

主薬5g、シクロデキストリン30g、乳糖35gをボールミルで48時間混合粉碎した試料

#### 結 果

第4図の結果を得た。第4図に示すように対照(Ⅱ)試料は溶解性が改善されておらず、対照(Ⅲ)試料は非晶質性複合体が形成しており、一時的に溶解性が改善されるが、過飽和状態の維持効果は認められない。

比較例 4分散性

100 mℓ 容のビーカーに水 50 mℓ をとり、25 rpm で攪拌する。これに主薬 10 m g 相当量の試料（実施例 3～5 の易溶性医薬組成物および主薬の原末）を落下させたときの状態を観察した。

その結果、実施例 3～5 の易溶性医薬組成物はすみやかに分散するが、主薬の原末は水面に浮遊したままである。

比較例 5 加熱加温時の流動性と安定性

実施例 3～5 の易溶性医薬組成物、主薬の原末および下記の対照(4)試料を 40℃、相対湿度 75% の条件下に放置し、30 日後の状態を観察した。

対照(4)試料

主薬 10 g と H P M C 30 g を 100 mℓ のシクロヘキサン-エタノールの等量混液中に溶解し、エバポレータにより有機溶媒を留去し、乾燥後、粉碎して散剤となす。

結 果

実施例 3～5 の易溶性医薬組成物は主薬含量、溶出挙動、分散性、流動性など全て良好のまま易

溶性医薬組成物を得る。

実施例 10医薬組成物

H P M C の代わりに 2.0 g のアラビアゴムを用いるほかは実施例 4-A と同様にして易溶性医薬組成物を得る。

実施例 11散 剤処 方

実施例 2-A の非晶質性複合体	71.2 g
低置換度 H P C	18.8 g
H P M C	30 g

H P M C の 3 g を 20 mℓ の水に溶解し、これを残りの H P M C 27 g およびその他の成分とよく混合し、篩過後、乾燥し、その 120 g 当たり主薬 10 g を含有する散剤を得る。

実施例 12錠 剤処 方

実施例 2-A の非晶質性複合体	71.2 g
低置換度 H P C	17.8 g
H P M C	30 g
ステアリン酸マグネシウム	1 g

化しなかった。また、主薬の原末も変化は認められない。

一方、対照(4)試料は容器に付着し流動性や分散性を欠き、その主薬含量は約 7 % も減少し、しかも着色した。

実施例 6医薬組成物

H P M C の代わりに 1.5 g の H P C を用いるほかは実施例 4-A と同様にして易溶性医薬組成物を得る。

実施例 7医薬組成物

H P M C の代わりに 2.0 g の P V A を用いるほかは実施例 4-A と同様にして易溶性医薬組成物を得る。

実施例 8医薬組成物

H P M C の代わりに 1.5 g の P V P を用いるほかは実施例 4-A と同様にして易溶性医薬組成物を得る。

実施例 9医薬組成物

H P M C の代わりに 2.0 g のアルギン酸ナトリウムを用いるほかは実施例 4-A と同様にして易

溶性複合体、H P M C および低置換度 H P C（崩壊剤）を均一に混和した後、造粒し、ついでステアリン酸マグネシウム（滑沢剤）を加えて圧縮成形し、1錠当たり 10 m g の主薬を含有する錠剤を得る。

実施例 13カプセル剤処 方

実施例 2-A の非晶質性複合体	71.2 g
H P M C	30 g
ステアリン酸マグネシウム	0.8 g

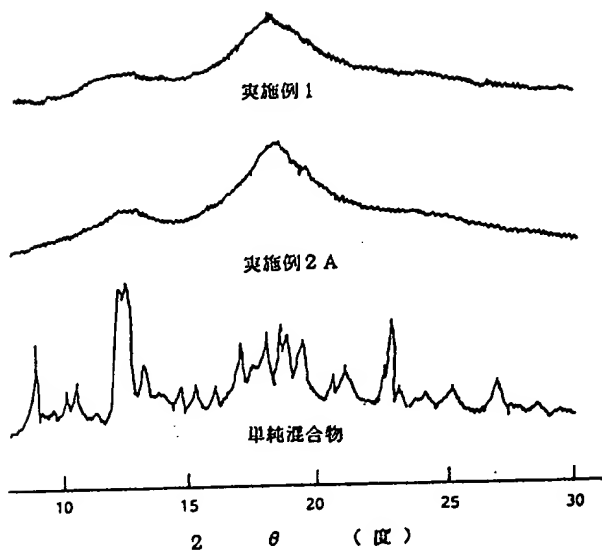
非晶質性複合体に H P M C およびステアリン酸マグネシウムを加え、よく混合し、その 102 m g づつを硬質ゼラチンカプセルに充填し、主薬含量が 10 m g のカプセル剤を得る。

4. 図面の簡単な説明

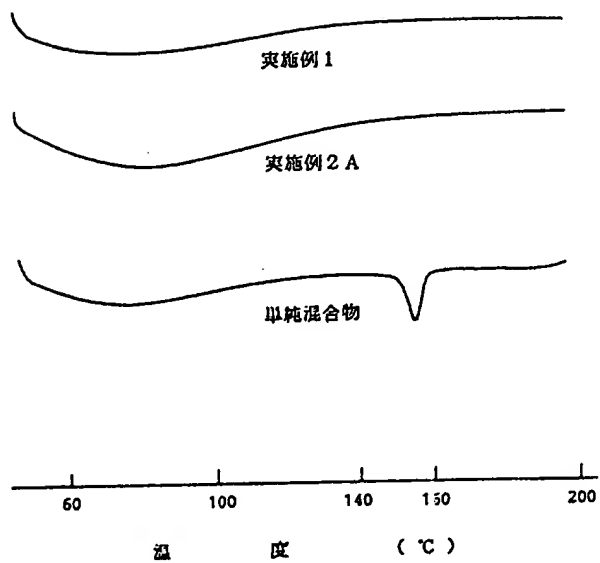
第 1 図は粉末 X 線回折のチャートで、第 2 図は熱分析の示差熱曲線を、第 3 および 4 図は溶出挙動をそれぞれ示す。



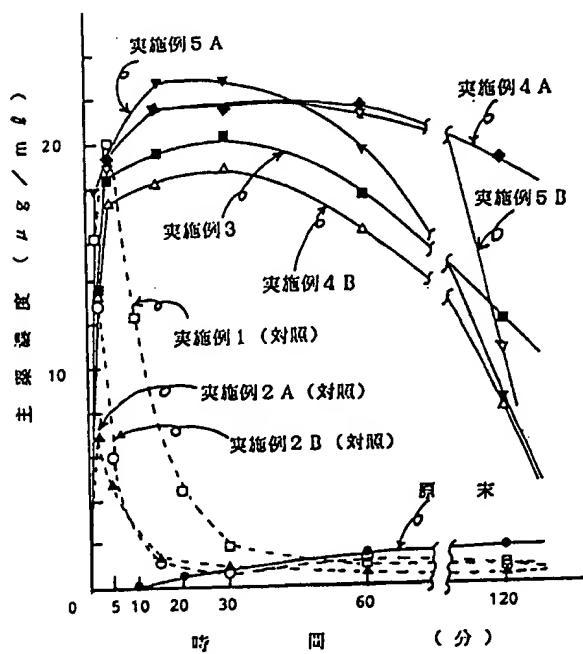
第 1 圖



第 2 圖



第 3 圖



第 4 圖

